

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NABİFEKS %1 Krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 g krem

Etkin madde:

Nadifloksasin 10 mg

Yardımcı madde(ler):

Stearil alkol 40 mg

Setil alkol 40 mg

Benzalkonyum klorür %50 (a/a) çözeltisi 0,40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz ya da beyaza yakın renkte krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NABİFEKS, akne vulgaris ve yüzeysel deri enfeksiyonlarının topikal tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NABİFEKS, uygulanacak bölgeler dikkatlice temizlenip, kurulandıktan sonra, sabahları ve yatmadan önce olmak üzere, günde iki kere ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır. Göz ve dudaklara temas konusunda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Kontaminasyonları önlemek için, az bir miktar (yaklaşık bir bezelye büyüklüğünde) NABİFEKS pamuk bir çubukla uygulanmalıdır.

NABİFEKS gözenekleri tıkayan maddelerle birlikte kullanılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi genellikle 8 haftaya kadardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Uygulama yolu sebebiyle geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

NABİFEKS'in güvenilirliği ve etkililiği yenidoğan ve çocuklarda incelenmemiştir. Bu nedenle, NABİFEKS 14 yaş altı hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Özel kullanımı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

NABİFEKS, nadifloksasin ya da formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NABİFEKS'in güvenilirliği ve etkililiği, 14 yaş altı çocuklarda yeterince incelenmemiştir. Bu nedenle, bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Göz ve diğer mukoz membranlarla temastan kaçınılmalıdır. Temas olduğu takdirde, gözler ya da mukoz membran bol miktarda ılık su ile yıkanmalıdır. Diğer bölgelere yanlışlıkla sürülmesini önlemek için, krem uygulandıktan sonra eller yıkanmalıdır.

Sistemik olarak uygulanan diğer kinolonlarla tedavi edilen hastalarda, fotosensivite reaksiyonlarının geliştiği bilinmektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalar nadifloksasinin fototoksik ya da fotoalerjik etkilere sahip olmadığını göstermiş olsa da, krem bazı, ışığa karşı hassasiyet reaksiyonlarını artırabilir. Ayrıca, NABİFEKS kullanılırken, güneş ışığına ya da yapay UV ışığına uzun süreli maruziyete dair herhangi bir deneyim mevcut değildir. Bu nedenle, NABİFEKS tedavisi gören hastalar yapay UV radyasyonuna (UV lambalar, güneş banyosu, solaryum) ve mümkünse, güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (kaşıntı, eritem, papüller, veziküller) veya ciddi iritasyon olduğunda ilacın kullanımı kesilir.

NABİFEKS açık yaralara (kesik ve sıyrıklara) uygulanmamalıdır.

NABİFEKS setil alkol, stearyl alkol ve benzalkonyum klorür içerdüğinden, nadiren lokal deri reaksiyonlarına (örn., kontak dermatite) sebebiyet verebilir ve deri iritasyonlarına neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NABİFEKS'in uygulanmasını takiben, nadifloksasinin insan derisinden Emilimi çok yavaştır (Bkz. Bölüm 5.2) ve bu nedenle, sistemik yoldan eşzamanlı olarak uygulanan diğer ilaçlara etkileşme olasılığı çok düşüktür. Sistemik olarak uygulanan ilaçların etkinliğinin, topikal NABİFEKS uygulamasından etkilenebileceğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

NABİFEKS deride tahrişe yol açabileceğinden, peeling (soyma) ajanları, astrenjanlar, aromatik ajanlar ve alkol gibi tahriş edici maddeler içeren ürünlerle birlikte kullanımı, derideki tahrişte artışa yol açabilir.

Sağlıklı gönüllülerde ve grade I-II akne vulgarisli hastalarda yapılan iki çalışma göstermiştir ki; diğer anti akne ajanları ile NABİFEKS'in birlikte kullanımı kümülatif iritasyon potansiyelini artırmaz ve ürünün güvenlik profilini değiştirmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Nadifloksasin için çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Nadifloksasinin gebe kadınlardaki etkileri ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

NABİFEKS'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde, nadifloksasin anne sütünden memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. NABİFEKS emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme dönemindeki kadınlar, NABİFEKS kremi

hiçbir şekilde göğüslerine uygulamamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Nadifloksasinin gebe kadınlardaki etkileri ile ilgili klinik çalışma verileri mevcut değildir. Hayvanlarla yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fötal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişme üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nadifloksasinin taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerine hiçbir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

Klinik çalışmalarda en sık (>%1,8) bildirilen advers reaksiyon kaşıntıdır.

İlaça bağlı olduğu ve daha yaygın olarak nadifloksasin kremiyle meydana geldiği bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir.

Olası yan etkilerle ilgili olarak, oluşabilecek belirti sıklıkları şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş basması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Yaygın olmayan: Kabartı, kuruluk, kontakt dermatit, cilt iritasyonu, sıcaklık hissi, kızarıklık, eritem, döküntü

Seyrek: Ürtiker

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Uygulanan alanda yanma

Pazarlama sonrası veriler

İzole raporlar: Deride hipopigmentasyon

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

NABİFEKS, oral yoldan kullanım için değil, topikal uygulama için tasarlanmıştır. Tekrarlanan ve aşırı uygulamalar terapötik iyileşmeyi hızlandırmaz ya da ilerletmez ve diğer yandan da belirgin kızarıklık ve rahatsızlık riski taşırlar.

Oral yoldan alındığında, nadifloksasin, sıçanlarda ve farelerde, 5.000 mg/kg'ın üzerinde, minimum öldürücü doz ile çok düşük bir akut toksisite ortaya koymuştur.

NABİFEKS, yanlışlıkla yutulduğu ve alınan miktar da az olmadığı takdirde, uygun bir gastrik lavaj yönteminin uygulanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Akne tedavisinde kullanılan antiinfektifler
ATC kodu: D10AF05

Nadifloksasin, *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* de dahil olmak üzere, aerobik Gram-pozitif, aerobik Gram-negatif ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir antibakteriyel etkililik spektrumuna sahip sentetik bir bakterisidal kinolondur.

Nadifloksasin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'a (MSSA) karşı olanla benzer güçte yüksek bir antibakteriyel etkililik göstermiştir. Ayrıca, ilacın kinolona dirençli yeni MRSA'ya karşı da etkili olduğu gözlenmiştir. Nadifloksasin diğer yeni kinolonlara karşı çapraz direnç göstermemiştir. Bu antimikrobiyal sadece topikal kullanım için geliştirildiğinden, EUCAST veya CLSI kılavuzları ile nadifloksasine hassasiyet için standardize bir kırılma noktası belirlenmemiştir. Pek çok yayında kırılma noktası >8 mg/L veya >12 mg/L olarak verilmiştir ve direnç oranı tüm çalışılmış mikroorganizmalar için ihmal edilebilir seviyededir. Ayrıca akne hastalarından

izole Almanlar'da yapılmış "*in vitro*" bir çalışmada, nadifloksasine hassasiyet için kırılma noktası ≥ 4 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu kırılma noktası için, *P. acnes*, MSSA, MRSA ve *Staphylococcus epidermidise* direnç oranı eritromisin, siprofloksasin ve klindamisin ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür.

Nadifloksasinin bakterisidal etkisi, DNA giraz (topoizomeraz II ve IV) bakteriyel enzimlerinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bu enzimler, bakteriyel DNA'nın replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımı için gereklidir.

Klinik çalışmalar için seçilen akneli hastaların folikül analizinden elde edilen bulgular, nadifloksasinin, krem bazıyla (plasebo) tedavi edilen kontrol grubuna kıyasla, foliküllerdeki *Propionibacterium acnes* ve diğer mikroorganizmaların sayılarını anlamlı olarak azalttığını göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Nadifloksasinin akneli deriye uygulanmasını takiben, nadifloksasinin emilim miktarı tam olarak bilinmemekte fakat emilimin tam olmadığı bilinmektedir. Emilim derecesi, sağlam bir stratum corneumun olmasına bağlıdır. Akne hastalarında nadifloksasinin perkutan absorpsiyonun sağlıklı cilde sahip hastalardakinden fazla olduğu gözlenmiştir.

Dağılım:

Sistemik emilimi takiben, yaygın ve hızlı bir dağılım gösterir, fakat, doku düzeyleri hızla düştüğünden, vücutta birikme gibi bir problem teşkil etmesi beklenmemektedir. Ortalama plazma konsantrasyonu 1 ve 3 ng/mL'dir.

Biyotransformasyon:

Emilimi takiben, idrar ve feçeste, hem değişmemiş nadifloksasin hem de metabolitleri saptanmıştır. Metabolizasyon oksidasyon ve konjugasyon proseslerini içerir.

Eliminasyon:

Nadifloksasinin, sağlıklı bir insanın sırt derisine uygulanan, 10 g'lık tek bir topikal dozu ile, 0,54 ng/mL değerinde bir ortalama pik plazma düzeyi elde edilmiş ve plazma konsantrasyonu ortalama 12,7 saatlik bir yarı ömür ile azalmıştır. 7 gün boyunca, günde iki kere 5 g dozda nadifloksasin %1 krem uygulanan normal sağlıklı kişilerde gerçekleştirilen tekrarlanan

uygulama çalışmasında, plazma konsantrasyonu, çalışmanın 5. gününde kararlı duruma ulaşmıştır. Son dozajın uygulanmasından 8 saat sonra, 1,34 ng/mL'lik bir pik plazma düzeyine erişilmiştir. 192 saatlik bir süreçte, ortalama üriner geri kazanım, uygulanan nadifloksasin dozunun %0,013'ü olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsanlarda yapılan konvansiyonel güvenlik çalışmalarına dayanan prelinik verilerde farmakolojik, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenite ve fotokarsinojenite potansiyeli ve üreme toksisitesi yönünden hiçbir özellik saptanmamıştır.

Lokal toksisite çalışmaları, deride hafif bir tahriş potansiyeli ortaya koymuş fakat, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, fototoksisite ya da fotoalerjik reaksiyonlara dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır.

Nadifloksasin kremin gözler için hafif bir tahriş edici etkisi olduğu tavşanlarda gözlenmiş, fakat bu tahriş uygulamadan sonra ılık suyla yıkama ile azaltılmıştır.

Sistemik olarak uygulanan kinolonların genç hayvanlarda, uzun kemiklerin kıkırdağında hasar oluşumunu indüklediği bilinse de, özellikle hassas bir tür olan, genç köpeklerde oral yoldan yüksek dozda verilen nadifloksasinin eklemler üzerinde toksik bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Nadifloksasinin genetik toksisite profili, piyasadaki diğer kinolonlar profiline benzerdir; bazı kinolonların, tedavi sırasında ultraviyole ışınlarına maruz kalan farelerde UVA ile indüklenen fotokarsinojeniteyi artırdığı gösterilmiştir. Genotoksik etkisi muhtemelen bir eşik mekanizmasına (memeli hücrelerinde topoizomerazların inhibisyonu) dayanmaktadır. Terapötik dozlar genotoksik konsantrasyonlara ulaşmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hafif sıvı parafin

Beyaz yumuşak parafin

Stearil alkol

Setil alkol

Polioksietilen (20) setil eter

Dietanolamin

Sodyum hidroksit (E524)

Disodyum EDTA

Gliserin (E422)

Benzalkonyum Klorür %50 (a/a) çözeltisi

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 g'lık plastik kapaklı, alüminyum tüp ve karton kutu ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon : (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2018/473

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ